

立体定向放射治疗肝转移癌的疗效分析

万跃, 谭兵, 蒋勇, 白玉, 吴永忠[△]

(重庆市肿瘤医院放疗科 400030)

摘要:目的 评价立体定向放疗在肝转移癌治疗中的临床价值及不良反应。方法 42例在该科进行钴⁶⁰立体定向放疗的肝转移癌患者(转移病灶小于或等于3个,单个病灶小于或等于5cm),50%等剂量曲线包绕靶区,每次3.5~4.5Gy,共10次。统计分析其中位生存期、局部控制率、并发症及放射性肝损伤。结果 全组患者中位生存期为7.9月,完全缓解2例,部分缓解27例,局部控制率为69%,无一例发生重度放射性肝损伤。结论 立体定向放疗是治疗肝转移癌的安全、有效手段。

关键词:肿瘤转移;肝肿瘤;放射外科手术;治疗结果

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)30-3626-02

Therapeutic analysis of stereotactic radiotherapy for the treatment of metastatic hepatic carcinoma

Wan Yue, Tan Bing, Jiang Yong, Bai Yu, Wu Yongzhong[△]

(Department of Radiotherapy, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of stereotactic radiotherapy for the treatment of metastatic hepatic carcinoma. Methods 42 patients with metastatic hepatic carcinoma (metastases ≤ 3 , maximum tumor diameter ≤ 5 cm) were treated with Co⁶⁰ stereotactic radiotherapy alone. The prescription isodose of PTV was 3.5–4.5 Gy, total 10 times, the median survival time, local control, complication and RILD (radiation-induced liver disease) of the patients were assessed. Results The median survival date was 7.9 months, 2 cases were complete remission, the local control rates was 69%, 27 cases were partial remission, and there was no serious adverse side effect, such as severe radiation-induced hepatic injury. Conclusion The stereotactic radiotherapy was a good choice for inoperable metastatic hepatic carcinoma.

Key words: neoplasm metastasis; liver neoplasms; radiosurgery; treatment outcome

肝脏是恶性肿瘤晚期常见转移器官,严重影响患者生存质量和预后。肝转移癌治疗手段众多,包括手术、射频消融、介入化疗及放疗等。随着放射治疗技术和放疗生物学的发展,放疗成为肝转移癌的一种重要治疗方法,发挥出越来越重要的价值^[1-2]。现对本科2009~2011年收治的42例肝转移癌患者治疗资料进行回顾分析,探讨单纯立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)肝转移癌的临床价值及不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院放疗科自2009年1月至2011年6月收治的肝转移癌患者42例,其中男23例,女19例;年龄31~75岁,中位年龄61岁(≥ 65 岁20例, < 65 岁22例);KPS评分小于或等于70分13例;33例Child分级为A级,9例B级;肝转移病灶小于或等于3个,单个病灶小于或等于5cm,其中21例为单个转移灶;大部分为结直肠癌来源,合并其他器官转移的有26例。所有原发灶均经局部活检或手术切除后病理证实,肝转移癌诊断由2名副主任及以上级别医师根据病史、辅助检查(增强CT、磁共振成像或PET)诊断。所有患者均无手术指针。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 SRT采用伽马射线(陀螺旋转式钴⁶⁰立体定向放疗设备);真空垫固定,螺旋CT(16排大孔径螺旋CT,飞利浦)3mm层厚逐层增强扫描。放疗靶区由放射诊断科医生与放疗科医生共同确定并勾画。肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)为CT图像下可见的转移灶,PTV为在GTV基础上,头脚方向外扩1.5cm,左右方向外扩0.5cm,50%等剂量曲线包绕PTV,以肺、肾、胃、脾、脊髓、胰腺、小肠为危及靶器

官,通过剂量体积直方图(dose volume histogram, DVH)优化方案以得到最佳包绕曲线,剂量:每次3.5~4.5Gy,共10次。具有化疗指针的患者,在接受放疗同时,均进行与原发灶相关的化疗方案化疗。

1.2.2 观察指标 中位生存期、局部控制率、消化道反应、放射性肝损伤(radiation-induced liver disease, RILD)、骨髓抑制。治疗结束后3个月,复查增强CT评价局部控制率(local control, LC),完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial remission, PR),LC=CR+PR/总人数。局部控制率评价标准采用WHO实体瘤疗效评价标准。放疗不良反应及RILD评价参照CTCAE3.0不良反应评价标准。

1.2.3 随访 治疗结束后随访1年,随访截止至2012年6月,前3个月,每月随访1次,后9月,每3个月随访1次。

1.3 统计学处理 采用SPSS18.0软件对数据进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,Log-rank及Kaplan Meier检验影响患者预后的各个相关因素,对影响生存预后的多因素采用Cox模型分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 截止2012年6月,2例患者失访,随访率95%。全组患者中位生存期7.9月。

2.2 局部控制率 治疗结束后3个月复查增强CT评价LC。其中2例患者CR,26例PR,12例治疗后病情稳定,2例出现局部病情进展,LC为69%,治疗效果明显。

2.3 预后分析 Log-rank及Kaplan Meier检验单因素分析显示:原发灶、KPS评分、转移灶数目、Child分级及其他部位是否合并转移对预后有影响,差异有统计学意义($P < 0.01$),

见表 1。对影响预后的单因素进行 Cox 模型分析,结果显示 KPS 评分、转移灶数目及是否合并其他部位转移是独立预后因素。

表 1 42 例肝转移癌患者单因素分析

因素	n	χ^2	P
性别			
男	23	0.82	0.21
女	19		
年龄(岁)			
≥65	20	0.45	0.60
<65	22		
KPS 评分(分)			
≤70	13	13.06	<0.01
>70	29		
Child 分级			
A 级	33	14.33	<0.01
B 级	9		
转移灶数目(个)			
1	21	8.09	<0.01
2	8		
3	13		
原发灶部位			
结肠癌	23	6.91	0.02
肺癌	13		
胃平滑肌肉瘤	2		
胰腺癌	2		
鼻咽癌	2		
其他部位转移			
有	26	8.40	<0.01
无	16		

2.4 放疗不良反应 放疗中出现的主要不良反应为食欲不振、恶心、呕吐及腹胀,程度均较轻微,经对症处理后均顺利完成放疗计划,无Ⅲ度以上放射性肝损伤发生。见表 2。

表 2 放射治疗不良反应分析(n)

不良反应	I	II	III	IV
消化道反应	18	5	1	0
肝功能损害	5	2	0	0
骨髓抑制	4	1	0	0

3 讨 论

肝脏是恶性肿瘤常见的转移部位。肝转移癌的治疗方法多样,包括:手术、肝动脉栓塞化疗、超声聚焦刀、微波热凝治疗等,目前最有效治疗手段为手术^[3-4]。但大部分肝转移癌诊断时,病灶多发,或位于大血管及肝管旁,或合并门静脉癌栓,或患者一般情况无法耐受手术,严重制约手术治疗。非手术治疗方法虽然较多,但疗效参差不齐^[5]。

放射治疗是肝转移癌治疗重要手段之一,肝脏是放射治疗中度敏感器官,Lawrence 等^[6]研究指出,全肝受照射时,耐受量为 35 Gy,50%为 52 Gy,30%可达 70 Gy,而肝脏肿瘤放疗效果与放疗剂量正相关。近年来,随着放疗技术的发展,大剂量

高能射线精确定位、精确摆位、精确治疗的立体定向放射治疗取得显著疗效,效果明显^[2,7]。

手术切除后中位生存期可达 35 个月,明显高于其他治疗手段,尤其是结直肠癌源性,是肝转移癌的首选治疗^[3,8]。但分析上述研究发现,患者均具有严格的人组条件,而真正具有手术条件的患者约占 10%~25%^[9]。本研究所有病例均无手术指针,在接受放射治疗同时,配合积极对症治疗,所有患者均顺利完成放射治疗计划,且未出现严重不良反应,如Ⅲ度以上放射性肝损伤,显示出放射治疗的良好耐受性及良好的治疗效果。

肝转移癌放射治疗的不良反应主要包括:消化道不良反应、急性肝功能损伤及骨髓抑制,特别是大体积的肝脏受照的患者。本研究中,经对症治疗后,无 1 例出现严重放射治疗相关不良反应。通过优化 DVH 直方图,在保证肿瘤放射治疗剂量的前提下,严格控制肝受照体积,从而降低了不良反应,尤其是严重肝损伤发生率。表明肝转移癌的放射治疗是可行的、有效的。

预后分析发现,原发灶是一个独立的预后影响因素,如结直肠癌源性的生存率明显高于其他类型肿瘤。多个国内外^[4-5,10]研究指出这可能与结直肠癌的疾病性质相关,因为肝是大部分结直肠癌的第一站转移器官,而且他们对化疗比较敏感。本研究也得到相同结果。

影响患者预后的因素较多,除了原发灶,以及其对化疗的敏感性外,KPS 评分、Child 评级以及肝内转移灶数目、是否合并其他器官转移等均对患者预后有明显影响。本研究结果显示,KPS 评分、转移灶数目及是否合并其他部位转移也是独立预后因素,而 Child 评级不是,这可能与全组病例评级均较高有关。本研究也拟在后续研究中进一步细化各种因素,并进一步增加病例,深入分析影响患者治疗耐受性及预后的各种因素,以期为肝转移癌治疗提供更多的临床数据。

放射治疗,尤其是精确放射治疗对肝转移癌的治疗是安全、有效的,值得进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases; a pooled analysis [J]. Cancer, 2011, 117(17): 4060-4069.
- [2] Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases [J]. Acta Oncol, 2006, 45(7): 838-847.
- [3] Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease; results from an international multi-institutional analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5): 1380-1388.
- [4] House MG, Ito H, Gönen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal Cancer; trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution [J]. J Am Coll Surg, 2010, 210(5): 744-755.
- [5] Garcea G, Lloyd TD, Aylott C, et al. The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours [J]. Eur J Cancer, 2003, 39(15): 2150-2164.
- [6] Lawrence TS, Dworzanin LM, Walker- (下转第 3630 页)

DNA 复制和转录过程,其不良反应包括消化道、骨髓抑制等较顺铂、卡铂轻,而且无肾毒性、耳毒性,无需水化,临床治疗中的主要不良反应为随累积剂量增加的外周感觉异常^[5-6]。卡培他滨是氟尿嘧啶类药物,国际多中心临床试验证实^[7],卡培他滨对结肠癌的疗效肯定,但毒性低,欧洲国家已将其作为晚期结肠癌的一线化疗药物,可取代氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期结肠癌以及部分乳腺癌,并扩展到胃癌、胆管癌、胰腺癌等恶性消化系统肿瘤。XELOX 组与 FOLFOX 组不良反应的发生率均较低,尤其是 XELOX 方案安全性更高。

欧洲癌症研究组织在一项随机对照试验中发现,实施新辅助化疗的患者根治性手术切除率明显高于单纯手术组,而且术后病理提示淋巴结转移更少,但该研究同时指出新辅助化疗术后并发症发生率提高,且并不延长生存率^[8]。但也有研究认为新辅助化疗并不会增加术后并发症的发生率,而且可以提高病理完全缓解率,延长中位生存期^[9-12]。本次研究中 3 组患者的术后并发症差异无统计学意义,主要以感染、吻合口瘘为主,作者认为感染与患者术前合并呼吸系统疾病等因素有关,而吻合口瘘与手术切除范围和手术者操作有关^[13]。本次研究结果说明进展期胃癌患者接受新辅助化疗后再手术治疗较单纯手术的根治性切除率更高,并且新辅助化疗并不会增加术后并发症的发生率。

参考文献:

[1] Mezhir JJ, Tang LH, Coit DG, et al. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric Cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(4):305-314.

[2] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3):205-216.

[3] 汪劲婷, 朱朝晖, 李小毅. 胃癌新辅助化疗疗效临床评价方法及进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17(2):200-204.

[4] D'ugo D, Persiani R, Zoccali M, et al. Surgical issues after neo-adjuvant treatment for gastric Cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(4):315-319.

[5] Zaniboni A, Meriggi F. The emerging role of oxaliplatin in the treatment of gastric Cancer[J]. *J Chemother*, 2005, 17(6):656-662.

[6] Boda-Heggemann J, Hofheinz RD, Weiss C, et al. Combined adjuvant radiochemotherapy with IMRT/XELOX improves outcome with low renal toxicity in gastric Cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4):1187-1195.

[7] Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2006-2012.

[8] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1):11-20.

[9] Fujitani K, Ajani JA, Barry W, et al. Impact of induction chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy on operative morbidity and mortality in patients with locoregional adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(7):2010-2017.

[10] Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Beorlegui MC, et al. Morbidity, mortality, and pathological response in patients with gastric Cancer preoperatively treated with chemotherapy or chemo-radiotherapy[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(2):124-129.

[11] Rivera F, Galán M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan/platin followed by concurrent irinotecan/platin and radio-therapy for respectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(5):1430.

[12] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):851-856.

[13] 李柱, 李亮, 吕国庆, 等. 局部进展期胃癌的新辅助化疗及联合脏器切除术疗效分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(21):2160-2161, 2163.

(收稿日期:2013-05-15 修回日期:2013-07-26)

(上接第 3627 页)

Andrews SC, et al. Treatment of cancers involving the liver and porta hepatis with external beam irradiation and intraarterial hepatic fluorodeoxyuridine[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20(3):555-561.

[7] Dewas S, Bibault JE, Lartigau E, et al. Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by stereotactic body radian therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2012, 166(7):1-9.

[8] Ismaili N. Treatment fo colorectal liver metastases [J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 154(9):1-12.

[9] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy; a model to predict long-term survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 240(4):644-657.

[10] Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1 452 patients and development of a prognostic model [J]. *Ann Surg*, 2006, 244(4):524-535.

(收稿日期:2013-05-11 修回日期:2013-06-13)